L'ECMO : SON EFFICACITÉ ET SA RENTABILITÉ AU QUÉBEC

1) RAPPORT
2) DOCUMENT D'APPUI

Rapport préparé à la demande du
Ministère de la Santé et des Services sociaux du Québec

par

le Conseil d'évaluation des technologies de la santé

(English version available)

Dépôt légal - 4e trimestre 1990
Bibliothèque nationale du Québec
Bibliothèque nationale du Canada

ISBN 2-550-21467-6

ECMOthérapie
Novembre 1990

105-06826/

Table des matières

Introduction 1

Utilisation de l'ECMO 1

Efficacité 1

Complications dues à l'ECMO 2

Coûts de l'ECMO 2

Évaluation de la nécessité de l'ECMO 2

Statut de l'ECMO 4

Le Québec devrait-il établir un centre d'ECMO ? 5

Conclusion 6

Bibliographie 7

Remerciements 9

L'ECMO : SON EFFICACITÉ ET SA RENTABILITÉ AU QUÉBEC

Introduction

À la mi-septembre, le Conseil d'évaluation des technologies de la santé a reçu du Ministère de la Santé et des Services sociaux une demande pour l'évaluation de l'efficacité de l'ECMO et de la nécessité d'un tel programme au Québec. [«Pour évaluer l'opportunité de développer un programme d'ECMO pour nouveau-nés au Québec, ... et un avis sur l'efficacité de la technique et la viabilité d'un tel programme dans notre système de santé»]. Le Conseil a d'abord demandé au Dr Barry Smith, professeur de pédiatrie à l'université de Toronto, chef de la division de néonatologie au Sick Children Hospital de Toronto, et médecin-chef à l'hôpital Mount Sinai, de préparer un document d'appui [DA]. Son rapport est inclus en annexe. Le présent avis a été préparé à partir du document du Dr Smith, de trois analyses critiques de ce document et de discussions au sein du Conseil et avec des experts du domaine.

L'ECMO (oxygénation par circulation extra-corporelle) est une intervention au cours de laquelle la fonction normale d'échange de gaz des poumons est temporairement remplie par un coeur-poumon artificiel semblable à celui utilisé pour la chirurgie à coeur ouvert. Grâce à ce procédé, les poumons, et jusqu'à un certain point le coeur, sont mis au repos et le corps reçoit un sang normalement oxygéné. On a recours à l'ECMO lorsque la survie du nouveau-né est considérée comme fort improbable et lorsque l'on croit également que les 5 à 10 jours de vie gagnés par son utilisation pourraient permettre un rétablissement.

Utilisation de l'ECMO

Depuis 1975, date de la première application réussie de l'ECMO, son utilisation s'est accrue de façon constante. En décembre 1989, plus de 3 000 nouveau-nés avaient reçu une thérapie par ECMO aux États-Unis seulement [DA]. Au Canada, il existe un centre à Edmonton qui fonctionne depuis plusieurs années et un deuxième, à Toronto, qui est en train de démarrer.

Efficacité

Les preuves de l'efficacité de l'ECMO laissent beaucoup à désirer. Deux essais randomisés, incluant respectivement un total de 12 et 19 patients, ont conclu que l'ECMO produisait des réductions «statistiquement significatives» de la mortalité [1,2]. Les deux rapports ont été critiqués sur la base du faible nombre de patients étudiés et l'un d'eux fut critiqué à cause de son plan d'étude. [1] Il existe de nombreux rapports sur les succès de l'ECMO basés sur des études de la survie des nouveau-nés traités avec l'ECMO comparativement à des contrôles historiques [DA]. La validité de cette approche est extrêmement contestable étant donné l'amélioration progressive des résultats chez les patients traités par des moyens autres que l'ECMO durant cette période. Ainsi, chaque fois qu'un taux de survie est cité dans une série de patients d'ECMO, on ne sait pas vraiment quel pourcentage d'entre eux auraient survécu sans ECMO s'ils avaient reçu un traitement actuellement disponible. Il n'est donc pas surprenant que l'opinion sur l'efficacité de l'ECMO soit si divisée.

Malgré cela, on s'accorde assez largement, pour dire que l'ECMO peut sauver la vie de quelques bébés. Il y a toutefois de nombreux désaccords sur le nombre de bébés qui peuvent être sauvés et sur le fait de savoir si ce nombre est suffisant pour justifier l'utilisation des ressources nécessaires.

Complications dues à l'ECMO

L'ECMO exige l'utilisation d'anticoagulants et peut causer des hémorragies gastriques ou intracrâniennes chez respectivement 5 et 17 p. 100 des patients [8]. La cathétérisme et la ligature éventuelle de l'artère carotide et de la veine jugulaire du nouveau-né sont nécessaires et l'on a craint parfois que cela n'entraîne certains dommages au cerveau [3-7]. Selon les chiffres de 1987 du registre national, 17 p. 100 des enfants traités ont subi une hémorragie intracrânienne et 32 p.100 ont présenté certains signes de conséquences neurologiques (dont 3 p. 100 étaient sévères) [8]. Toutefois, les dommages neurologiques ne sont pas rares chez les individus qui ont survécu sans recevoir d'ECMO [9,10] et il n'est toujours pas certain que les dommages neurologiques soient dus au traitement et, si oui, dans combien de cas.

On rapporte que de 5 à 10 p. 100 des survivants de l'ECMO pourraient avoir une maladie pulmonaire persistante [8]. On rapporte aussi des dommages prolongés et parfois permanents chez les survivants qui n'ont pas reçu d'ECMO. Toutefois, leur fréquence semble être moins élevée [8,9,11]. Ainsi, des

maladies pulmonaires persistantes exigeant une aide respiratoire pendant au moins 4 semaines sont prévisibles chez un petit nombre de ces nouveau-nés. Il n'y a pas de preuves solides à l'effet qu'il puisse y avoir plus de maladies pulmonaires après l'ECMO qu'en son absence.

Coûts de l'ECMO

Les coûts des soins de ces nouveau-nés à l'unité de soins intensifs sont déjà élevés sans l'utilisation de l'ECMO. Les coûts additionnels de fonctionnement d'un programme d'ECMO à Toronto se situent entre 250 000 $ et 300 000 $ par année [DA]. Tout hôpital qui ouvre un centre d'ECMO doit cependant attirer des patients d'autres hôpitaux. Ainsi, en plus des coûts additionnels du fonctionnement liés au centre d'ECMO, il y aura une augmentation du nombre de cas de soins intensifs néonataux exigeant des ressources dans cet hôpital. Comme d'habitude, quand des patients sont concentrés à cause d'une haute technologie coûteuse, les hôpitaux qui réfèrent seront soulagés des coûts entraînés par les soins à donner à ces patients transférés. On devrait reconnaître ce fait par un ajustement financier approprié.

Évaluation de la nécessité de l'ECMO

En l'absence d'un accord sur l'efficacité de l'ECMO et sur les états pathologiques pour lesquels le traitement est indiqué, il est impossible d'évaluer avec précision combien de nouveau-nés du Québec pourrait avoir besoin d'ECMO. Smith, qui n'utilise que la fréquence de l'hypertension pulmonaire résultant d'aspiration de méconium comme diagnostic indicateur, estime qu'entre 10 et 20 cas par année pourraient résulter de chaque 100 000 accouchements [DA]. Cela signifie que si tous les cas appropriés pour lesquels ce diagnostic est établi étaient référés à un centre d'ECMO, les 80 000 accouchements effectués chaque année au Québec pourraient générer un besoin de traitement d'ECMO pour 8 à 16 nouveau-nés. Certains réviseurs du rapport de Smith croient cependant qu'il s'agit d'une estimation très conservatrice et qu'il pourrait y avoir un nombre au moins égal de candidats qui pourraient bénéficier de l'ECMO pour des diagnostics de membrane hyaline, de circulation foetale persistante, de septicémie sévère et d'hernie diaphragmatique.

Le recours à l'ECMO pour chacune de ces maladies est discutable. La maladie de la membrane hyaline, la cause la plus fréquente d'insuffisance respiratoire chez le nouveau-né, représente une source de patients qui peuvent possiblement profiter de l'ECMO. Cependant, il s'agit d'une maladie affectant

surtout les bébés prématurés dont la vaste majorité ne pèsent pas les 2 kilos généralement considérés comme étant la limite de poids la plus basse pour pouvoir recevoir un traitement par ECMO [12]. De plus, ces enfants prématurés courent un risque plus élevé de subir une hémorragie associée à l'utilisation d'anticoagulants, une composante essentielle de l'ECMO. Malgré cela, dans les 715 traitements d'ECMO rapportés dans le U.S. ECMO Registry de 1987, il y avait 96 patients de cette catégorie comparativement à 310 cas traités pour l'aspiration de méconium. Certains nouveau-nés ayant une circulation foetale persistante due à d'autres causes que l'aspiration de méconium et d'autres ayant des infections pulmonaires sévères peuvent aussi être des candidats pour l'ECMO. Ensemble, ces diagnostics comptaient pour 164 cas de la série du registre [8].

Quoique l'on doute que ces diagnostics se retrouvent avec une fréquence égale au Québec, presque tous les experts sont d'accord pour dire que l'ECMO pourrait sauver certains des patients pour lesquels on a établi ces diagnostics. Dans le but d'estimer le nombre de patients potentiels pour cette thérapie au Québec, nous supposerons que la fréquence relative par rapport à la fréquence de l'aspiration méconiale, des diagnostics de membrane hyaline, de circulation foetale persistante et de septicémie pulmonaire est de moitié inférieure à celle du registre. Avec cette approche, la fréquence relative de sujets potentiels présentant ces diagnostics comparativement à l'aspiration de méconium est d'environ 1:3. A partir de l'estimation précédente de 8 à 16 patients potentiels par année avec un diagnostic d'aspiration de méconium, la population totale à traiter serait donc d'environ 11 à 21. (La projection de l'estimation du Royaume-Uni d'un candidat à l'ECMO avec un diagnostic d'aspiration de méconium par 5 000 accouchements donnerait 16 nouveau-nés candidats à l'ECMO basé sur ce diagnostic seulement.)

L'hernie diaphragmatique constitue une autre utilisation de l'ECMO encore plus discutable. Dans le même registre, 121 des patients traités par ECMO présentaient ce diagnostic. Alors que certains croient que l'ECMO peut sauver des vies dans cette situation, d'autres croient qu'environ 45 p. 100 des patients présentant ce diagnostic mourront, que l'on ait recours à l'ECMO ou non, et qu'une thérapie moins invasive peut en faire au moins autant pour ces enfants que l'ECMO [13]. Le traitement de cette maladie par l'ECMO doit donc être considéré comme expérimental jusqu'à ce que cette question soit résolue. L'extrapolation à partir de la fréquence relative de ce diagnostic par rapport à celui de l'aspiration de méconium (1:3), aurait comme résultat l'ajout de 3 à 5 sujets potentiels (7 nouveau-nés présentant ce diagnostic sont morts au Québec en 1989 [16]).

Ainsi, en gardant à l'esprit l'incertitude sur ces estimations, si tous les diagnostics «appropriés» au Québec pouvaient être référés à un seul centre, il se pourrait qu'entre 11 et 21 nouveau-nés [14 et 26 si on inclut l'hernie

diaphragmatique] soient traités chaque année. De toute façon, il est évident que ces estimations sont trop faibles pour justifier plus d'un centre au Québec, et que ce centre pourrait également desservir le Nouveau-Brunswick et le nord de la Nouvelle-Angleterre.

Statut de l'ECMO

L'opinion prédominante actuelle est que l'ECMO peut sauver des vies. Ce n'est donc plus une intervention «expérimentale» (sauf pour l'hernie diaphragmatique). Il reste cependant toujours des incertitudes quant à la somme des bienfaits qui peuvent en découler et aux circonstances précises qui devraient en déterminer l'utilisation. Ainsi, on ne peut pas encore en recommander l'application générale comme traitement courant.

Selon Lantos et Frader [14], l'opinion selon laquelle l'ECMO et la thérapie conventionnelle s'excluent mutuellement comme thérapies pour les nouveau-nés souffrant d'insuffisance respiratoire et que l'on peut prouver que l'une est meilleure que l'autre est une simplification excessive de la situation. Le vrai problème, selon ces auteurs, demeure un ensemble de questions plus complexes sur la façon dont l'ECMO et diverses autres thérapies doivent être combinées de manière simultanée ou séquentielle pour maximiser les bienfaits apportés à des nouveau-nés particuliers.

À l'heure actuelle, sauf dans le cas de son utilisation pour l'hernie diaphragmatique, on peut dire que le statut de l'ECMO se situe entre celui d'un traitement accepté et celui d'un procédé expérimental. On devrait donc le considérer comme une intervention restreinte ou innovatrice, exigeant des conditions d'utilisation soigneusement contrôlées et des observations plus minutieuses de ses résultats. Son utilisation devrait donc, selon l'avis de l'***American Academy of Pediatrics*** [15], être limitée aux centres qui possèdent une «solidité adéquate dans les sous-spécialités nécessaires et une bonne réputation dans le domaine de la recherche».

Avec ce statut, l'ECMO serait considérée comme une intervention justifiant un remboursement par la RAMQ uniquement lorsqu'elle serait pratiquée dans un centre désigné. De même, comme une intervention innovatrice, un consentement spécifique resterait obligatoire pour son utilisation.

Le Québec devrait-il établir un centre d'ECMO ?

Les éléments suivants doivent être pris en considération par ceux qui ont à prendre cette décision.

1. Malgré une incertitude importante sur la justesse de ces estimations, le Québec pourrait générer environ de 10 à 20 cas d'ECMO par année. Ceci constitue une base minimale pour assurer la qualité d'un programme.

2. Si l'on supposait que l'ECMO fait passer le taux moyen de survie, de 30 p.100 à 80 p.100, l'intervention pourrait sauver de 5 à 10 vies par année, **à la condition que** tous les candidats potentiels résultant de 80 000 accouchements soient traités par ECMO.

3. On connaît mal les conséquences à long terme de l'ECMO reliées à la qualité de vie. On pourrait s'attendre à une pleine santé chez au moins 60 p. 100 de ceux qui auraient été sauvés. On pourrait prévoir une maladie pulmonaire persistante chez 5 à 10 p. 100 des cas et certains signes de déficience neurologique chez 30 p. 100 des survivants.

4. Le coût d'un tel centre pourrait être de 275 000 $ par année [± 25 000 $]. Ainsi, le coût additionnel par vie sauvée, sans compter toutes les autres dépenses, pourrait se situer entre 27 500 $ et 55 000 $, si l'estimation d'efficacité ci-dessus est valide. En supposant une espérance de vie moyenne de 75 ans, les estimations du coût par année de vie sauvée se situeraient ainsi entre 367 $ et 733 $. Alors que même le montant le plus élevé n'est pas excessif comparativement à certaines autres interventions thérapeutiques, comme la dialyse rénale chronique, la validité de la comparaison du coût par année de vie sauvée d'un nouveau-né à celui d'un adulte en laissera plus d'un sceptiques.

5. Lorsque l'on évalue les coûts pour le système de santé du Québec, il faut se rappeler que, si l'Académie américaine de pédiatrie a raison, l'ECMO est «ici pour rester» [15]. Même en l'absence de preuves quantitatives solides, son utilisation à l'extérieur de la province continuera probablement d'augmenter. En conséquence, la demande pour de tels services par les résidents du Québec pourrait aussi augmenter. Si cette demande résulte en un transfert de quelques patients, ne serait-ce que 3 cas par année, ceci représentera un drainage de ressources financières important (le coût de 1 transfert est estimé à 125 000 $).

6. En plus des bienfaits cliniques possibles, cela pourrait inciter le Québec à

établir des données sur les mérites et les coûts relatifs de l'ECMO comparativement à d'autres stratégies de traitement, pour chacun des différents états cliniques pour lesquels on pourrait avoir recours à l'ECMO. Ainsi, tout centre qui ferait une demande pour ouvrir une unité d'ECMO devrait être tenu de soumettre, et de mener à bien, un protocole de recherche acceptable destiné à fournir une partie importante des données d'évaluation nécessaires.

Conclusion

Selon l'opinion actuelle, il est ***possible*** qu'un centre d'ECMO puisse sauver la vie de 5 à 10 nouveau-nés par année, à un coût additionnel de 275 000 $ (± 25 000 $) pour le système de santé du Québec.

Si on décidait d'aller de l'avant, on ne devrait envisager la création que ***d'un seul centre***.

Ce centre devrait se situer dans un ***hôpital universitaire*** ayant une capacité de recherche démontrée.

L'ouverture d'un tel centre devrait être ***conditionnelle*** à la soumission d'une proposition de ***recherche*** acceptable destinée à fournir une partie substantielle des données nécessaires à l'établissement d'une politique dans ce domaine.

Si l'on décidait d'ouvrir un centre, son statut devrait être considéré comme ***provisoire*** et devrait ***dépendre*** non seulement d'un fonctionnement satisfaisant mais aussi de la production régulière de données de recherche.

Bibliographie

1. Bartlett RH, Gazzaniga AB, Jefferies MR, Huxtable RF, Haiduc NJ, Fong SW. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. Trans Amer Soc Artif Int Organs 1976;22:80-93

2. O'Rourke PP, Crone RK, Vacanti JP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation and conventional medical therapy in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a prospective randomized study 1989; Pediatrics 84(6)957

3. Krummel TM, Greenfield IJ, Kirkpatrick BV, Mueller DG, Ormazabal M, Salzberg AM. Clinical use of an extracorporeal membrane oxygenator in neonatal pulmonary failure. J Pediatr Surg 1982;17:525-531

4. Schumacher RE, Barks JD, Johnston MV, et al. Right-sided brain lesions in infants following extracorporeal membrane oxygenation. Pediatrics 1988;82:155-161

5. Towne BH, Lott IT, Hicks DA, Healey T. Long-term follow-up of infants and children treated with extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a preliminary report. J Pediatr Surg; 20:410-414

6. Taylor GA, Fitz CR, Glass P, Short BL. CT of cerebrovascular injury after neonatal extracorporeal membrane oxygenation: implications for neuro-developmental outcome. AJR 1989;153:121-126

7. Glass P, Miller M, Short B. Morbidity for survivors of extracorporeal membrane oxygenation: neurodevelopmental outcome at 1 year of age. Pediatrics 1989;83:72-78

8. Toomasian HM, Snedecor SM, Cornell RG, Cilley RE, Bartlett RH. National Experience with extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: data from 715 cases; Trans Am Soc Artif Int Organs 1988;34:140-147

9. Cohen RS, Stevenson DK, Malachowski N, Ariagno RL, Johnson JD, Sunshine P. Late morbidity among survivors of respiratory failure treated with tolazoline. J Pediatr 1980;97:644-7

10. Bifano EM and Pfannenstiel A. Duration of hyperventilation and outcome in

infants with persistent pulmonary hypertension. Pediatrics 1988;81:657-661

11. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics 1985;76:488-494

12. Smith B. University of Toronto. Personal communication

13. Bohn D. Hospital for Sick Children, Toronto. Personal communication

14. Lantos JD and Frader J. Sounding Board: Extracorporeal membrane oxygenation and the ethics of clinical research in pediatrics 1990; N Engl J Med 323(6):409-413

15. American Academy of Pediatrics. Committee on fetus and newborn: recommendations on extra corporeal membrane oxygenation. Pediatrics 1990;85:618-619

16. Comité d'enquête sur la mortalité et la morbidité périnatales: 1987-88 report on perinatal mortality and morbidity. Corporation professionnelle des médecins du Québec 1990; Tableau A-14

Remerciements

Le Conseil d'évaluation des technologies de la santé tient à remercier les personnes suivantes pour leur contribution à la révision du document final et pour de nombreuses suggestions:

Docteur Henry Bard	Hôpital Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada.
Docteur Desmond Bohn	The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada.
Docteur Michel Bureau	Université de Sherbrooke, Sherbrooke, Québec, Canada.
Docteur Neil N. Finer	Royal Alexandra Hospital, Edmonton, Alberta, Canada.
Docteur Barry T. Smith	The Hospital for Sick Children of Toronto, et le Mont Sinaï Hospital de Toronto, Ontario, Canada.qui a bien voulu écrire le document d'appui au présent rapport.

L'OXYGÉNATION PAR CIRCULATION EXTRACORPORELLE

Quel est son rôle en 1990 ?

DOCUMENT D'APPUI

Préparé à la demande du
Conseil d'évaluation des technologies de la santé

par

Barry T. Smith, MD, FRCP(C)
Professeur de pédiatrie,
Université de Toronto
Chef, Division de la néonatologie,
Hospital for Sick Children
Pédiatre-chef,
Hôpital Mount Sinaï

(English version available)

ECMOthérapie
Novembre 1990

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction	1
II.	Historique	1
III.	L'ECMO néonatale : l'ère moderne	2
IV.	Expérimentale, innovatrice ou standard ?	3
V.	L'hypertension pulmonaire persistente due à l'aspiration de méconium et l'hernie diaphragmatique congénitale	4
VI.	La boule de cristal : les projections	5
VII.	Les estimations des besoins prévus	5
VIII.	Les coûts	6
IX.	Sommaire des éléments clés	7
X.	Annexe I	8
XI.	Bibliographie	9

L'ECMO

I.Introduction

Réalisé à la demande du Conseil d'évaluation des technologies de santé du Québec ce document présente une revue de la littérature et une évaluation du besoin (s'il existe) de l'introduction de l'oxygénation par circulation extracoporelle (ECMO) chez le nouveau-né. Il est pertinent de souligner que l'auteur travaille dans un autre centre canadien où l'on se pose activement la même question, et où un programme pilote d'ECMO vient d'être entrepris (au cours des deux derniers mois). Toutefois, ce programme n'est pas mis en oeuvre dans l'unité de travail de l'auteur ; celui-ci n'a donc aucun intérêt personnel à promouvoir l'introduction de l'ECMO. La littérature citée a été écrite au cours d'une période se terminant le 30 septembre 1990.

II.Historique

Essentiellement, l'ECMO est l'extension temporelle du pontage cardiopulmonaire, une technique originellement mise au point pour la chirurgie à coeur ouvert. Il s'agit d'obtenir une utilisation à long terme (des jours plutôt que des heures) afin de soutenir des patients atteints de maladies cardiaques ou pulmonaires (surtout pulmonaires) incompatibles avec la vie, mais qui, si le patient survit assez longtemps, pourraient se résorber ou donner assez de temps pour permettre d'effectuer d'autres interventions, comme la transplantation. Ainsi, l'ECMO offre une fenêtre temporelle plus large qui permet d'instituer une autre thérapie.

On a prédit l'apparition de l'ECMO dans les années 50 (1), au moment où l'on mettait au point le pontage cardiaque, mais la technique a été essayée pour la première fois dans les années 60 comme thérapie pour le syndrome de souffrance respiratoire (2-4). Ces premières tentatives ont toutes échoué à cause d'hémorragies non contrôlées chez ces enfants prématurés (ie traitement par les anticoagulants demeurant une composante nécessaire du procédé). Ce problème, en plus des problèmes techniques posés par l'accès à volume vasculaire élevé chez l'enfant prématuré, limite l'ECMO aux nouveau-nés pesant plus de 2 à 2,5 kilos, et «âgés» de 34 à 36 semaines de gestation. Dans les deux cas, le nombre le plus élevé est la limite la plus souvent utilisée. Ainsi, **l'ECMO n'est pas disponible pour la catégorie la plus importante des nouveau-nés souffrant d'insuffisance respiratoire, c'est-à-dire les enfants prématurés souffrant du syndrome de souffrance respiratoire.**

Dans les années 70, l'ECMO a été utilisée «avec succès» chez des adultes souffrant de choc pulmonaire, qu'on nomme aussi syndrome de souffrance respiratoire (5) (les guillemets encadrant le terme «avec succès» indiquent que la définition de survie utilisée ici est une survie à laquelle on ne s'attendait pas, plutôt qu'une survie prolongée répondant aux normes habituelles de signification statistique). Les médecins ont alors fait ce qu'il fallait faire : ils ont entrepris un vaste essai multicentrique de l'ECMO chez les adultes, sous les auspices du National Institutes of Health aux États-Unis (6). On n'a vu aucune différence entre des patients soumis à une ECMO et des patients soumis à une thérapie conventionnelle et, en fait, peu de patients ont survécu dans les deux groupes (6).

Ainsi, alors que l'on a démontré de façon convaincante que l'ECMO n'a pas d'utilité pour l'adulte, du moins dans le cas de l'affection pour laquelle on l'a essayée, on a bien fait de ne pas extrapoler ces résultats aux patients pédiatriques, en particulier chez les nouveau-nés. Les pionniers de l'ECMO néonatale, en particulier Bartlett, ont pensé que puisque le poumon continue de croître et de fabriquer des alvéoles pendant de nombreuses années (7), une période temporaire de remplacement de la fonction respiratoire par l'ECMO pourrait permettre aux propriétés génératives (et peut-être regénératrices) des poumons de l'enfant de réparer une blessure des poumons qui, autrement, serait fatale. Bartlett a d'abord rapporté, en 1976, les résultats du traitement par ECMO de 13 nouveau-nés dont on croyait qu'ils allaient mourir d'insuffisance respiratoire, 4 survécurent (8). En 1980, certains groupes ont fait état de taux de survie dépassant 70 p. 100 (9) chez des nouveau-nés qui, selon certains critères, avaient une probabilité de mortalité de 80 p. 100 (10). Était-ce suffisant pour considérer l'ECMO comme une thérapie standard ? Les sections qui suivent souligneront le fait qu'on ne peut toujours pas répondre à cette question dix ans plus tard, et que la pratique a montré une grande diversité sur une base géographique (ou plus exactement géopolitique).

III.L'ECMO néonatale : l'ère moderne

Les premières études réussies chez les nouveau-nés (8,9) et la plupart de celles qui ont suivi (11,12), ont eu recours à des contrôles rétrospectifs, c'est-à-dire que l'on élaborait des critères à partir d'une ancienne cohorte de patients pour lesquels le risque de décès était suffisamment élevé (généralement de 70 à 90 p. 100, voir par exemple la référence 10) pour justifier l'utilisation d'une thérapie expérimentale et extrêmement invasive. Si le taux de survie dépassait subséquemment celui que l'on avait prévu, on présumait que cela signifiait que l'ECMO était une thérapie efficace. Le problème, bien entendu, c'est que cette hypothèse est basée sur la supposition que les résultats n'auraient pas été changés par d'autres facteurs au cours de la période étudiée. Cette hypothèse a

été spécifiquement réfutée chez la population des nouveau-nés étudiés (13-15). Par exemple, Dworetz et al (15) ont élaboré des «critères d'ECMO» qui prédiraient une mortalité de 90 p. 100. Plutôt que d'avoir recours à l'ECMO, ils ont poursuivi une thérapie conservatrice et leur taux de survie a été de 90 p. 100. Il s'agit cependant d'études de petite envergure et non randomisées.

Ainsi, on révèle encore une fois la nécessité de l'essai randomisé et prospectif. Heureusement, deux essais de ce genre sont maintenant disponibles (16,17). Dans le premier, Bartlett a utilisé une technique statistique relativement nouvelle appelée «misez sur le gagnant» (16). On préconise l'utilisation de cette technique pour de nouvelles thérapies qui impliquent un risque très élevé, ou dont on croit qu'elles peuvent apporter un avantage majeur. Autrement dit, le concept de poids égal, essentiel pour la justification de la randomisation, pourrait ne pas être juste. Étant donné que le groupe de Bartlett avait précédemment publié des études positives (quoique contrôlées rétrospectivement) sur l'ECMO (11), il est certainement compréhensible qu'il choisisse cette stratégie.

L'organisation de l'étude était la suivante. Le premier patient est randomisé, et si la thérapie choisie au hasard réussit, chaque patient successif est traité de la même manière. Lorsque la thérapie assignée au hasard échoue, le patient suivant est soumis à l'autre thérapie. Les chercheurs continuent de «miser sur le gagnant» et analysent la différence entre les deux thérapies d'une façon continue, en ayant recours aux techniques statistiques non paramétriques appropriées et en les corrigeant pour les analyses répétées, jusqu'à ce que l'on puisse déterminer un gagnant statistique.

Dans cette étude (16), le premier patient a reçu une thérapie conventionnelle et est mort. Les 11 patients suivants ont été traités avec l'ECMO et ont survécu, ce qui a alors permis d'arriver à un résultat statistiquement significatif (16). L'étude a été critiquée (18,19) parce que cette stratégie force à utiliser un **n** très petit (en fait elle est conçue ainsi pour les raisons mentionnées plus haut), et les patients individuels d'une étude aussi petite ne sont pas nécessairement représentatifs de la population.

Plus récemment, une étude randomisée de plus grande envergure a été effectuée par un groupe de Boston (17), avec des critères de permutation qui n'étaient pas basés sur les résultats d'un individu mais sur le changement de thérapie lorsque plus de 4 décès se produisaient dans un groupe ou dans l'autre. Dans la première phase randomisée, 9 des 9 bébés traités avec l'ECMO ont survécu, alors que seulement 6 des 10 nouveau-nés traités de façon conventionnelle ont survécu. Dans la phase subséquente (le point de permutation de 4 décès ayant été atteint dans le groupe conventionnel), 19 des 20 bébés traités avec l'ECMO ont survécu. Il s'agit également d'une petite étude ne reflétant la situation que d'un seul centre, mais au moins les résultats sont

compatibles avec ceux de l'autre étude prospective (16), ainsi qu'avec de nombreuses études rétrospectives (8-14). Bien que l'on pourrait soutenir qu'il faudrait effectuer d'autres grandes études prospectives avant de faire de l'ECMO une thérapie «standard», il est clair que la plupart mais non tous les auteurs (19,20) concluraient que l'hypothèse de poids égal ne tient plus et que de faire d'autres études contrôlées irait à l'encontre des règles d'éthique.

IV.Expérimentale, innovatrice ou standard ?

Il est clair, d'après la discussion ci-dessus, que tout le monde n'est pas d'accord avec l'adoption généralisée de l'ECMO. Ce désaccord se reflète aussi dans les différences régionales et nationales. Quel que soit le désaccord dans la communauté scientifique américaine, il est clair que l'ECMO est rapidement en train de devenir une thérapie de routine. Depuis décembre 1989, plus de 3 000 nouveau-nés ont reçu une thérapie d'ECMO (19). D'un autre côté, on en est venu à un consensus en Australie (en novembre 1989, publié en août 1990) à l'effet que 2 centres seulement y offriraient cette thérapie, et uniquement comme thérapie «optionnelle» (c'est-à-dire innovatrice) (21). Au Royaume-Uni, on exprimait clairement, en septembre 1990, l'opinion selon laquelle l'ECMO ne serait pas nécessaire. Cette opinion était basée sur le fait qu'un très petit nombre de nouveau-nés en bénéficieraient (1:5000 naissances) d'après des analyses de résultats effectuées dans une région avec 55 000 accouchements (22) (voir aussi la section VI qui suit). Au Canada, un seul centre (Edmonton) offre un programme permanent et un deuxième (Toronto) est en train d'entreprendre un programme pilote. Il est clair qu'il n'y a pas de consensus canadien pour l'instant.

Un bon argument militant en faveur de l'acceptation de l'ECMO et de son utilisation au moins comme thérapie innovatrice est soulevé par Lantos et Frader (20). Le tableau suivant résume les catégories qu'ils suggèrent, à partir desquelles on pourrait introduire de nouvelles thérapies, selon la littérature citée plus haut :

	Standard	Innovatrice	Expérimentale
Degré d'utilisation	exigée	optionnelle	restreinte
Couverture d'assurance	oui	peut-être	non

Lantos et Frader (20) s'excusent quelque peu du manque d'essais randomisés sur l'ECMO et soulignent le fait qu'il n'existe pas de thérapie alternative cohérente avec laquelle on pourrait comparer l'ECMO. Cependant, cette situation, qui valait également pour l'application de l'ECMO chez les adultes

(5), n'a pas empêché un essai définitif (6). Ensuite, quoique les questions d'éthique au sujet des essais cliniques chez les enfants soient plus difficiles (23), il serait nihiliste, en ce qui a trait aux soins de santé donnés aux enfants, d'accepter le raisonnement de Lantos et Frader (20) qui veut que, puisque les problèmes d'éthique sont plus difficiles, l'introduction de nouvelles thérapies devrait être soumise à des règles moins sévères en ce qui a trait aux preuves acceptables d'efficacité. Malgré les critiques exprimées ci-dessus, l'auteur est fondamentalement d'accord avec la position prise par Lantos et Frader (20), c'est-à-dire que les faits jusqu'à maintenant indiquent que des vies d'enfants (quelques-unes) peuvent être sauvées par l'ECMO, que le pricipe de poids égal n'existe plus pour permettre des études contrôlées, mais que l'on ne devrait pas encore considérer l'ECMO comme une thérapie normale. Ainsi, en accord avec le consensus australien (21), l'ECMO devrait présentement être restreinte à des centres spécifiques et n'être utilisée que comme technique innovatrice.

V.L'hypertension pulmonaire persistente due à l'aspiration de méconium et l'hernie diaphragmatique congénitale

Alors que l'ECMO néonatale a été utilisée pour diverses maladies, les deux indications les plus communes ont été, et demeureront probablement, l'hypertension pulmonaire persistante due à l'aspiration de méconium (appelée ci-après l'hypertension pulmonaire) et l'hernie diaphragmatique congénitale (19,20). Le taux de survie avec l'ECMO rapporté dans l'expérience américaine actuelle (19) est de 92 p.100 pour l'hypertension pulmonaire chez des enfants sélectionnés parce qu'ils n'avaient que 20 p.100 de chance de survie. Ce résultat est clairement supérieur aux résultats de la thérapie actuelle. D'un autre côté, la survie, lorsque l'on applique l'ECMO dans des cas d'hernie diaphragmatique, est actuellement de 65 p. 100, un taux de survie qui n'est pas de beaucoup supérieur aux taux atteints avec une thérapie conventionnelle. Malgré une récente publication qui affirme le contraire (24), dans laquelle on rapporte un taux de survie de 64 p. 100 pour l'hernie diaphragmatique et dont les auteurs recommandent une référence précoce (prénatale même) à un centre d'ECMO, le nouveau centre de Toronto n'aura pas recours à l'ECMO pour cette indication, sauf pour de possibles futurs essais randomisés. Voici ce que nous croyons : la planification actuelle pour instituer l'ECMO comme thérapie innovatrice devrait être basée sur l'hypertension pulmonaire comme première indication et outil de planification. D'autres processus de maladie pourraient aussi être traités, mais on devrait les envisager comme des utilisations expérimentales.

VI.La boule de cristal : les projections

On pourra peut-être bientôt traiter l'hernie diaphragmatique par la chirurgie prénatale (27), mais il est probable que cette technique coûtera encore plus cher que l'ECMO. L'hypertension pulmonaire due à l'aspiration de méconium est en grande partie évitable grâce à de bons soins obstétricaux et cela se reflète probablement dans les taux d'incidence moins élevés au Canada, mentionnés plus haut. Il est toutefois possible que nous ayons pratiquement maximisé la prévention au pays et qu'il ne faille plus s'attendre à d'autres réductions majeures du nombre de ces cas. D'autres thérapies nouvelles, comme le remplacement du surfactant, n'ont aucune base physiologique pour être utilisées dans ce processus morbide.

Il n'existe pas assez de données pour suggérer que l'ECMO donne des résultats à long terme acceptables, mais les données limitées sont rassurantes (19). Toute décision d'utiliser l'ECMO doit inclure des plans pour un suivi à long terme afin de régler cette question.

VII. Les estimations des besoins prévus

La littérature nous offre deux estimations des besoins prévus : l'une du Royaume-Uni, portant sur 1:5000 naissances (22) et une seconde de l'État de Georgie (25) qui conclut que l'on pourrait utiliser l'ECMO dans 1:3717 naissances. Ainsi, selon les données américaines actuelles, l'ECMO pourrait peut-être réduire le taux de mortalité néonatale de 0,13/1000 naissances ou de 1,4 p.100. Des calculs préliminaires, effectués pour le centre-est de l'Ontario, et présentés dans l'Annexe I, indiquent que l'on pourrait utiliser l'ECMO dans 1:15 000 accouchements pour sauver 3 vies par année dans une région où il y a 100 000 accouchements par année. L'estimation plus basse pour le Canada reflète l'utilisation de critères d'exclusion, comme des lésions au système nerveux central, ainsi que la possibilité que les soins obstétricaux soient meilleurs dans notre pays.

Conséquemment, à partir des évaluations britanniques, américaines et canadiennes citées, on pourrait prévoir que le besoin se situe quelque part entre 1:5 000 et 1:15 000 accouchements. Cela indique très clairement qu'à partir de considérations de maintien des habilités et qualifications seulement, le nombre de centres d'ECMO devrait être limité et ceux-ci devraient être au service d'une base de population qui produit au moins 100,000 accouchements par année, c'est-à-dire qu'un tel centre pourrait avoir à traiter au moins 10 à 20 cas par année.

VIII. Les coûts

Une seule étude s'est penchée sur les coûts (26). Cette étude américaine suggérait qu'il en coûtait moins cher de 2 p.100 d'utiliser l'ECMO que de ne pas le faire, la réduction des coûts étant liée à une diminution de la durée du séjour. Dans le système canadien, toutefois, un séjour plus court à l'unité de soins intensifs ne se traduit pas en dollars réels, puisque le taux d'occupation approche déjà 100 p. 100. Ainsi, l'établissement d'un programme d'ECMO exige de vrais nouveaux dollars. Ces dollars sont nécessaires pour l'équipement, mais surtout pour le personnel, puisque le rapport intervenant-patient passe de 1:1 à 2:1. En effet, il faut un perfusionniste 24 heures sur 24, en plus des soins infirmiers de 1:1 requis pour ce type de patient.

Les coûts additionnels estimés pour un programme pilote d'un an pour 10 patients à l'Hôpital pour enfants malades se situent entre 250,000 $ et 300,000 $, ce qui permet de sauver environ trois enfants (voir l'Annexe I).

Ainsi, à partir de ces nombreuses suppositions, les dépenses pourraient se situer entre 80 000 $ et 100 000 $ par vie sauvée. En appliquant cette estimation à une espérance de vie projetée de 75 ans (moyenne du Québec, Statistique Canada), on pourrait ainsi projeter une dépense de 1 066 $ à 1 333 $ par année de vie. C'est à la société de décider s'il s'agit de dépenses justifiées et, si oui, quelles autres priorités devront être oubliées.

IX. Sommaire des éléments clés

a. L'ECMO n'est pas disponible pour la plupart des nouveau-nés souffrant d'insuffisance respiratoire, c'est-à-dire pour les prématurés souffrant du syndrome de souffrance respiratoire.

b. Alors que l'on pourrait soutenir que d'autres grandes études prospectives devraient être effectuées pour faire de cette technique une thérapie «standard», il est clair que la plupart mais non tous les auteurs (19,20), concluraient que de faire d'autres études randomisées contrôlées irait à l'encontre des règles de l'éthique.

c. Les faits recueillis jusqu'à maintenant indiquent que des vies (quelques-unes) d'enfants pourraient être sauvées par l'ECMO. Même si l'hypothèse de poids égal ne tient plus pour permettre des études contrôlées, on ne devrait pas encore considérer cette thérapie comme standard.

d. Je crois que l'actuelle planification en vue de faire de l'ECMO une thérapie innovatrice devrait être basée sur l'hypertension pulmonaire due à l'aspiration de méconium comme indication première à des fins de planification.

e. Le nombre de centres d'ECMO devrait être limité. Ceux-ci devraient être au service d'une base de population qui produit au moins 100 000 accouchements par année et pourraient ainsi traiter de 10 à 20 cas par année et sauver de 2 à 4 vies.

f. A partir des suppositions sur le taux de survie, trois vies pourraient être sauvées à un coût de 80 000 $ à 100 000 $. En supposant une espérance de vie de 75 ans, cela correspondrait à environ 1 000 $ à 1 300 $ par année de vie.

g. Les projets doivent inclure des plans pour un suivi afin de régler la question des résultats à long terme de l'ECMO.

X. Annexe I

Le centre-est de l'Ontario

Données recueillies du 1er juillet 1987 au 31 décembre 1989

1. 60 000 accouchements par année (total pour l'Ontario : 120,000)
2. Naissances pendant la période d'étude (2,5 x 60 000) : **150,000**
3. Décès dus à l'hypertension pulmonaire causée par l'aspiration de méconium : **14**
4. Candidats non admissibles à l'ECMO (lésions du SNC) : **6**
5. Candidats admissibles à l'ECMO qui sont décédés : **8**
6. Total des candidats avec une prédiction de mortalité de 80 p.100 (8 x 0,8) : **10**
7. Besoin d'ECMO (150 000 / 10) : **1:15 000**
8. Taux de mortalité réel malgré le fait que la prédiction de 80 p. 100 pourrait être de 50 p. 100 (réf. 13-15) : **5**
9. Taux de mortalité avec ECMO de 10 p. 100 (réf. 19) : **1**
10. Vies sauvées grâce à l'ECMO en 30 mois : **4**
11. Vies sauvées par 100 000 accouchements (4 / 150 000) : **environ 3**

XI. BIBLIOGRAPHIE

1. Clowes et al. An artificial lung dependent upon diffusion of oxygen and carbon dioxide through plastic membranes. J Thorac Surg (1956) **32**:630-637.

2. Callaghan et al. Study of prepulmonary bypass in the development of an artificial placenta for prematurity and respiratory distress syndrome of the newborn. **J Thorac Cardiovasc Surg** (1962) **44**:600-607.

3. Rashkind et al. Evaluation of a disposable plastic, low volume, pumpless oxygenator as a lung substitute. **J Pediatr** (1965) **66**:94-102.

4. Dorson et al. A perfusion system for infants. **Trans Amer Soc Artif Intern Organs** (1969) **15**:155-160.

5. Hill et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome): Use of the Bramson membrane lung. **New Eng J Med** (1972) **286**:629-634.

6. Zapol et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure: A randomized prospective study. **J Amer Med Assoc** (1979) **242**:2193-2196.

7. Thurlbeck, W.M. Postnatal growth and development of the lung. **Amer Rev Resp Dis** (1975) **111**: 803-844.

8. Bartlett et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) cardiopulmonary support in infancy. **Trans Amer Soc Artif Intern Organs** (1976) **22**:80-93.

9. Krummel et al. Clinical use of an extracorporeal membrane oxygenator in neonatal pulmonary failure. **J Pediatr Surg** (1982) **17**: 525-531.

10. Cimma et al. A simple objective system for early recognition of overwheiming neonatal respiratory distress. **J Pediatr Surg** (1980) **15**:581-585.

11. Bartlett et al. **Surgery** (1982) **92**:425-433.

12. Kirkpatrick et al. **Pediatrics** (1983) **72**:872-876.

13. Davis et al. Predicting survival in infants with persistent pulmonary

hypertension of the newborn. **Pediatr Pulmonol** (1988) **5**:6-9.

14. Ortega et al. Early prediction of ultimate outcome in newborn infants with severe respiratory failure. **J Pediatr** (1988) **113**:744-747.

15. Dworetz et al. Survival of infants with persistent pulmonary hypertension without extracorporeal membrane oxygenation. **Pediatrics** (1989) **84**:1-6.

16. Bartlett et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study. **Pediatrics** (1985) **76**:479-487.

17. O'Rourke et al. Extracorporeal membrane oxygenation in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn: A prospective randomized study. **Pediatrics** (1989) **84**:957-963.

18. Ware et al. Extracorporeal circulation in neonatal respiratory failure: A prospective randomized study. **Pediatrics** (1985) **76**:849-851.

19. Short, B.L. and Brans, Y.W. Extracorporeal membrane oxygenation: Pro and con. **Curr Opinion in Pediatrics** (1990) **2**:308-314.

20. Lantos, J.D., and Frader, J. Extracorporeal membrane oxygenation and the ethics of clinical research in pediatrics. **New Eng J Med** (1990) **323**:409-413.

21. Roberton, D.M. Paediatric ECMO - A consensus position. **Med J Australia** (1990) **153**:122-123.

22. Greenough et al. ECMO and outcome of mechanical ventilation in infants of birthweight over 2 kg. **Lancet** (1990) **336**:760.

23. Medical Research Council of Canada: Guidelines for Research in Children.

24. Howell et al. Recent experience with diaphragmatic hernia and ECMO. **Ann Surg** (1990) **211**:793-798.

25. Southgate et al. Need for and impact on neonatal mortality of ECMO in infants greater than 2500 grams birthweight. **Pediatrics** (1990) **86**:71-74.

26. Pearson, G.D., and Short, B.L. An economic analysis of ECMO. **J Intensive Care Med** (1987) 2:116-120.

27. Harrison et al. Correction of congenital diaphragmatic hernia in utero. **J Pediatr Surg** (1990) **25**:47-57.